

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

To:

Commissioner
US Department of Commerce
United States Patent and Trademark
Office, PCT
2011 South Clark Place Room
CP2/5C24
Arlington, VA 22202
ETATS-UNIS D'AMERIQUE
in its capacity as elected Office

| | |
|---|---|
| Date of mailing (day/month/year) 10 November 2000 (10.11.00) | |
| International application No. PCT/JP00/01801 | Applicant's or agent's file reference P00-06 |
| International filing date (day/month/year) 24 March 2000 (24.03.00) | Priority date (day/month/year) 26 March 1999 (26.03.99) |
| Applicant KOTANI, Mayumi et al | |

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:
18 October 2000 (18.10.00)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was
☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

| | |
|--|---|
| The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35 | Authorized officer Antonia Muller Telephone No.: (41-22) 338.83.38 |
|--|---|

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL
APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

SAEGUSA, Eiji
Kitahama TNK Building
1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-0045
JAPON

| | | | |
|--|--|--|--|
| Date of mailing (day/month/year) 05 October 2000 (05.10.00) | | IMPORTANT NOTICE | |
| Applicant's or agent's file reference P00-06 | | | |
| International application No. PCT/JP00/01801 | International filing date (day/month/year) 24 March 2000 (24.03.00) | Priority date (day/month/year) 26 March 1999 (26.03.99) | |
| Applicant SUNSTAR INC. et al | | | |

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this Notice:

US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present Notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

CA, EP, JP

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this Notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 05 October 2000 (05.10.00) under No. WO 00/57888

REMINDER REGARDING CHAPTER II (Article 31(2)(a) and Rule 54.2)

If the applicant wishes to postpone entry into the national phase until 30 months (or later in some Offices) from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed with the competent International Preliminary Examining Authority before the expiration of 19 months from the priority date.

It is the applicant's sole responsibility to monitor the 19-month time limit.

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination.

REMINDER REGARDING ENTRY INTO THE NATIONAL PHASE (Article 22 or 39(1))

If the applicant wishes to proceed with the international application in the national phase, he must, within 20 months or 30 months, or later in some Offices, perform the acts referred to therein before each designated or elected Office.

For further important information on the time limits and acts to be performed for entering the national phase, see the Annex to Form PCT/IB/301 (Notification of Receipt of Record Copy) and Volume II of the PCT Applicant's Guide.

| | |
|--|---|
| The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 740.14.35 | Authorized officer J. Zahra Telephone No. (41-22) 338.83.38 |
|--|---|

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT REQUEST

P00-06

Original (for SUBMISSION) - printed on 17.09.2001 11:19:27 AM

| | | |
|----------------|--|---|
| 0 | Form receiving Office used only | |
| 0-1 | International Application No. | |
| 0-2 | International Filing Date | |
| 0-3 | Name of receiving Office and "PCT International Application" | |
| 0-4 | Form - PCT/RO/101 PCT Request | |
| 0-4-1 | Prepared using | PCT-EASY Version 2.91 (updated 01.01.2001) |
| 0-5 | Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty | |
| 0-6 | Receiving Office (specified by the applicant) | Japanese Patent Office (RO/JP) |
| 0-7 | Applicant's or agent's file reference | P00-06 |
| I | Title of Invention | COMPOSITIONS FOR PREVENTING AND TREATING TYPE I ALLERGY |
| II | Applicant | |
| II-1 | This person is: | applicant only |
| II-2 | Applicant for | all designated States except US |
| II-4 | Name | SUNSTAR INC. |
| II-5 | Address: | 3-1, Asahimachi, Takatsuki-shi, Osaka 569-1195 Japan |
| II-6 | State of nationality | JP |
| II-7 | State of residence | JP |
| III-1 | Applicant and/or Inventor | |
| III-1-1 | This person is: | applicant only |
| III-1-2 | Applicant for | EP: (AT BE CH&LI CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE); CA |
| III-1-4 | Name | UNI-SUNSTAR B.V. |
| III-1-5 | Address: | Strawinskilaan 3019, Atrium 1HG, 1077 ZX Amsterdam NL- Netherlands |
| III-1-6 | State of nationality | NL |
| III-1-7 | State of residence | NL |

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT REQUEST

P00-06

Original (for SUBMISSION) - printed on 17.09.2001 11:19:27 AM

| | | |
|--------------|---|---|
| III-2 | Applicant and/or Inventor | |
| III-2-1 | This person is: | applicant and inventor |
| III-2-2 | Applicant for | US only |
| III-2-4 | Name (LAST, First) | KOTANI, Mayumi |
| III-2-5 | Address: | 1-4-13, Hamasoedori, Nagata-ku, Kobe-shi, Hyogo 653-0024 Japan |
| III-2-6 | State of nationality | JP |
| III-2-7 | State of residence | JP |
| III-3 | Applicant and/or Inventor | |
| III-3-1 | This person is: | applicant and inventor |
| III-3-2 | Applicant for | US only |
| III-3-4 | Name (LAST, First) | FUJITA, Akihito |
| III-3-5 | Address: | 6-18-19, Makami-cho, Takatsuki-shi, Osaka 569-1121 Japan |
| III-3-6 | State of nationality | JP |
| III-3-7 | State of residence | JP |
| III-4 | Applicant and/or Inventor | |
| III-4-1 | This person is: | applicant and inventor |
| III-4-2 | Applicant for | US only |
| III-4-4 | Name (LAST, First) | MATSUMOTO, Motonobu |
| III-4-5 | Address: | 1-10-6-303, Kamihamuro, Takatsuki-shi, Osaka 569-1044 Japan |
| III-4-6 | State of nationality | JP |
| III-4-7 | State of residence | JP |
| IV-1 | Agent or common representative; or address for correspondence | |
| | The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as: | agent |
| IV-1-1 | Name (LAST, First) | SAEGUSA, Eiiji |
| IV-1-2 | Address: | Kitahama TNK Building, 1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045 Japan |
| IV-1-3 | Telephone No. | 06-6203-0941 |
| IV-1-4 | Facsimile No. | 06-6222-1068 |
| IV-1-5 | e-mail | saegusa@po.sphere.ne.jp |
| IV-2 | Additional agent(s) | |
| IV-2-1 | Name(s) | additional agent(s) with same address as first named agent KAKEHI, Hiromichi; OHARA, Takeshi |

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT REQUEST

P00-06

Original (for SUBMISSION) - printed on 17.09.2001 11:19:27 AM

| | | | |
|--------------|---|---|------------------------------------|
| V | Designation of States | | |
| V-1 | Regional Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned) | EP: AT BE CH&LI CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT | |
| V-2 | National Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned) | CA JP US | |
| V-5 | Precautionary Designation Statement In addition to the designations made under items V-1, V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under item V-6 below. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. | | |
| V-6 | Exclusion(s) from precautionary designations | NONE | |
| VI-1 | Priority claim of earlier national application | | |
| VI-1-1 | Filing date | 26 March 1999 (26.03.1999) | |
| VI-1-2 | Number | 1999-84395 | |
| VI-1-3 | Country | JP | |
| VI-2 | Priority claim of earlier national application | | |
| VI-2-1 | Filing date | 30 April 1999 (30.04.1999) | |
| VI-2-2 | Number | 1999-123633 | |
| VI-2-3 | Country | JP | |
| VI-3 | Priority claim of earlier national application | | |
| VI-3-1 | Filing date | 21 June 1999 (21.06.1999) | |
| VI-3-2 | Number | 1999-173731 | |
| VI-3-3 | Country | JP | |
| VII-1 | International Searching Authority Chosen | Japanese Patent Office (JPO) (ISA/JP) | |
| VIII | Check list | number of sheets | electronic file(s) attached |
| VIII-1 | Request | 4 | - |
| VIII-2 | Description | 19 | - |
| VIII-3 | Claims | 1 | - |
| VIII-4 | Abstract | 1 | p00-06.txt |
| VIII-5 | Drawings | 2 | - |
| VIII-7 | TOTAL | 27 | |

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION) - printed on 17.09.2001 11:19:27 AM

| | Acc mpanying Items | paper document(s) attached | electronic file(s) attached |
|---------|--|----------------------------|-----------------------------|
| VIII-8 | Fee calculation sheet | ✓ | - |
| VIII-16 | PCT-EASY diskette | - | diskette |
| VIII-18 | Figure of the drawings which should accompany the abstract | | |
| VIII-19 | Language of filing of the international application | Japanese | |
| IX-1 | Signature of applicant or agent | | |
| IX-1-1 | Name (LAST, First) | SAEGUSA, Ei ji | Seal |
| IX-2 | Signature of applicant or agent | | |
| IX-2-1 | Name (LAST, First) | KAKEHI, Hiromichi | Seal |
| IX-3 | Signature of applicant or agent | | |
| IX-3-1 | Name (LAST, First) | OHARA, Takeshi | Seal |

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

| | | |
|--------|---|---------------|
| 10-1 | Date of actual receipt of the purported international application | |
| 10-2 | Drawings: | |
| 10-2-1 | Received | |
| 10-2-2 | Not received | |
| 10-3 | Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application | |
| 10-4 | Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2) | |
| 10-5 | International Searching Authority | ISA/JP |
| 10-6 | Transmittal of search copy delayed until search fee is paid | |

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

| | | |
|------|--|--|
| 11-1 | Date of receipt of the record copy by the International Bureau | |
|------|--|--|

THIS PAGE BLANK (USPTO)

E P



P C T

国際調査報告

(法 8 条、法施行規則第 40、41 条)
[PCT 18 条、PCT 規則 43、44]

| | | |
|-----------------------------------|---|--------------------------------|
| 出願人又は代理人 の書類記号 P 0 0 - 0 6 | 今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220) 及び下記 5 を参照すること。 | |
| 国際出願番号 PCT/J P 0 0 / 0 1 8 0 1 | 国際出願日 (日.月.年) 2 4 . 0 3 . 0 0 | 優先日 (日.月.年) 2 6 . 0 3 . 9 9 |
| 出願人 (氏名又は名称) サンスター株式会社 | | |

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第 41 条 (PCT 18 条) の規定に従い出願人に送付する。
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 4 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

1. 国際調査報告の基礎

- a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。
☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。
- b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。
☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☒ 請求の範囲の一部の調査ができない (第 I 欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している (第 II 欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。
☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☒ 出願人が提出したものを承認する。
☐ 第 III 欄に示されているように、法施行規則第 47 条 (PCT 規則 38.2(b)) の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から 1 カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、
 第 _____ 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。 ☒ なし
☐ 出願人は図を示さなかった。
☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ A61K31/7048, A23L1/30, A61P37/08 // C07H17/07

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ A61K31/7048, A23L1/30, A61P37/08, C07H17/07

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|--|------------------|
| X | TSURUGA TOMOKO, et al., "Biologically Active Constituents of <i>Magnolia salicifolia</i> : Inhibitors of Induced Histamine Release from Rat Mast Cells", Chem. Pharm. Bull., Vol. 39, No. 12(1991)p. 3265-3271 | 1-3, 5, 6 |
| X | FUKUMOTO HISAE, et al., "Antianaphylactic Effects of the Principal Compounds from the White Petals of <i>Impatiens balsamina</i> L.", PHYTOTHERAPY RESEARCH, Vol. 10(1996)p. 202-206 | 1-3, 5, 6 |

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

27.06.00

国際調査報告の発送日

11.07.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

中木 亜希



4P

9282

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

THIS PAGE BLANK (USPTO)

| C (続き) . 関連すると認められる文献 | | |
|-----------------------|--|------------------|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| X | ISHIGURO KYOKO, et al., "Antipruritic Effects of Flavonol and 1,4-Naphthoquinone Derivatives from <i>Impatiens balsamina</i> L.", PHYTOTHERAPY RESEARCH, Vol. 11 (1997) p. 343-347 | 1, 3-5 |

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

| | | |
|---|---|--|
| Applicant's or agent's file reference P00-06 | FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416) | |
| International application No. PCT/JP00/01801 | International filing date (day/month/year) 24 March 2000 (24.03.00) | Priority date (day/month/year) 26 March 1999 (26.03.99) |
| International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 31/7048, A23L 1/30, A61P 37/08 // C07H 17/07 | | |
| Applicant SUNSTAR INC. | | |

| |
|--|
| <p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>6</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of _____ sheets.</p> |
| <p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input checked="" type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p> |

| | |
|--|--|
| Date of submission of the demand 18 October 2000 (18.10.00) | Date of completion of this report 04 July 2001 (04.07.2001) |
| Name and mailing address of the IPEA/JP | Authorized officer |
| Facsimile No. | Telephone No. |

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/01801

I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the claims:
pages _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/01801

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application.

☒ claims Nos. 7-9

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 7-9
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

See supplemental sheet for continuation of Box III. 1.

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported
by the description that no meaningful opinion could be formed.

☒ no international search report has been established for said claims Nos. 7-9

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP 00/01801

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III. 1.

The invention disclosed in Claims 7 to 9 pertains to
methods for treatment of the human body by therapy.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP 00/01801

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

| | | | |
|-------------------------------|--------|-----|-----|
| Novelty (N) | Claims | 1-6 | YES |
| | Claims | | NO |
| Inventive step (IS) | Claims | | YES |
| | Claims | 1-6 | NO |
| Industrial applicability (IA) | Claims | 1-6 | YES |
| | Claims | | NO |

2. Citations and explanations

Document cited in the international search report:

1: PHYTOTHERAPY RESEARCH, Vol. 10 (1996), pp. 202-206

Newly cited document in this report:

2: "Igaku Daijiten", Nanzando, (February 1, 1990), p. 95,
column referring to "Type I allergic reactions"

Claims 1 to 6

The invention disclosed in Claims 1 to 6 does not involve an inventive step in the light of Documents 1 and 2.

Document 1 suggests that kaempferol-3-O-glucoside can inhibit the liberation of a histamine promoted by IgE.

Document 2 indicates that a type I allergic reaction can be caused by the liberation of a histamine which includes IgE and indicates that type I allergic reactions can provoke allergic rhinitis, atopic dermatitis, etc.

Therefore, it would be easy for a person skilled in the art to conceive of confirming that kaempferol-3-O-glucoside has inhibitory activity with respect to the liberation of a histamine promoted by IgE by carrying out medical trials and of applying said compound to the treatment or prevention of type I allergic reactions, and of applying this to the treatment or prevention of

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP 00/01801

specific disorders such as allergic rhinitis, atopic dermatitis, etc.

THIS PAGE BLANK (USPTO)



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

| | | |
|--|---|--|
| <p>(51) 国際特許分類7 A61K 31/7048, A23L 1/30, A61P 37/08 // C07H 17/07</p> | <p>A1</p> | <p>(11) 国際公開番号 WO00/57888</p> <p>(43) 国際公開日 2000年10月5日(05.10.00)</p> |
| <p>(21) 国際出願番号 PCT/JP00/01801</p> <p>(22) 国際出願日 2000年3月24日(24.03.00)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平11/84395 1999年3月26日(26.03.99) JP 特願平11/123633 1999年4月30日(30.04.99) JP 特願平11/173731 1999年6月21日(21.06.99) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) サンスター株式会社(SUNSTAR INC.)(JP/JP] 〒569-1195 大阪府高槻市朝日町3番1号 Osaka, (JP)</p> <p>(71) 出願人 (ヨーロッパ特許およびカナダについてののみ) ユニサンスター ビービー(UNI-SUNSTAR B.V.)(NL/NL] 1077 ゼットエックス アムステルダム アトリウム1エッチジー ストラウインスキーラーン3019 Amsterdam, (NL)</p> <p>(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてののみ) 小谷麻由美(KOTANI, Mayumi) 〒653-0024 兵庫県神戸市長田区浜添通1-4-13 Hyogo, (JP) 藤田晃人(FUJITA, Akihito)(JP/JP] 〒569-1121 大阪府高槻市真上町6-18-19 Osaka, (JP)</p> | <p>松本元伸(MATSUMOTO, Motonobu)(JP/JP] 〒569-1044 大阪府高槻市上土室1-10-6-303 Osaka, (JP)</p> <p>(74) 代理人 三枝英二, 外(SAEGUSA, Eiji et al.) 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町1-7-1 北浜TNKビル Osaka, (JP)</p> <p>(81) 指定国 CA, JP, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p> | |
| <p>(54)Title: COMPOSITIONS FOR PREVENTING AND TREATING TYPE I ALLERGY</p> <p>(54)発明の名称 I 型アレルギー予防乃至治療用組成物</p> <p>(57) Abstract Food compositions for preventing type I allergy which contain as the active ingredient kaempferol-3-glucoside; medicinal compositions for preventing and treating type I allergy which contain as the active ingredient kaempferol-3-glucoside; and skin preparations for external use for preventing and treating type I allergy which contain as the active ingredient kaempferol-3-glucoside.</p> | | |

(57)要約

ケンフェロール-3-グルコシドを有効成分として含有するI型アレルギー予防用食品組成物、ケンフェロール-3-グルコシドを有効成分として含有するI型アレルギー予防乃至治療用医薬組成物及びケンフェロール-3-グルコシドを有効成分として含有するI型アレルギー予防乃至治療用皮膚外用剤。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

| | | | |
|-----------------|------------|-------------------|---------------|
| AE アラブ首長国連邦 | DM ドミニカ | KZ カザフスタン | RU ロシア |
| AG アンティグア・バーブーダ | DZ アルジェリア | LC セントルシア | SD スーダン |
| AL アルバニア | EE エストニア | LI リヒテンシュタイン | SE スウェーデン |
| AM アルメニア | ES スペイン | LK スリ・ランカ | SG シンガポール |
| AT オーストリア | FI フィンランド | LR リベリア | SI スロヴェニア |
| AU オーストラリア | FR フランス | LS レソト | SK スロヴァキア |
| AZ アゼルバイジャン | GA ガボン | LT リトアニア | SL シェラ・レオネ |
| BA ボスニア・ヘルツェゴビナ | GB 英国 | LV ラトヴィア | SN セネガル |
| BB バルバドス | GD グレナダ | LU ルクセンブルグ | SZ スワジランド |
| BE ベルギー | GE グルジア | MA モロッコ | TD チャード |
| BF ブルキナ・ファソ | GH ガーナ | MC モナコ | TG トーゴ |
| BG ブルガリア | GM ガンビア | MD モルドヴァ | TJ タジキスタン |
| BJ ベナン | GN ギニア | MG マダガスカル | TM トルクメニスタン |
| BR ブラジル | GR ギリシャ | MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア | TR トルコ |
| BY ベラルーシ | GW ギニア・ビサオ | 共和国 | TT トリニダード・トバゴ |
| CA カナダ | HR クロアチア | マリ | TZ タンザニア |
| CF 中央アフリカ | HU ハンガリー | ML モンゴル | UA ウクライナ |
| CG コンゴ | ID インドネシア | MN モーリタニア | UG ウガンダ |
| CH スイス | IE アイルランド | MR メキシコ | US 米国 |
| CI コートジボアール | IL イスラエル | MW マラウイ | UZ ウズベキスタン |
| CM カメルーン | IN インド | MX メキシコ | VN ヴェトナム |
| CN 中国 | IS アイスランド | MZ モザンビーク | YU ユーゴスラヴィア |
| CR コスタ・リカ | IT イタリア | NE ニジェール | ZA 南アフリカ共和国 |
| CU キューバ | JP 日本 | NL オランダ | ZW ジンバブエ |
| CY キプロス | KE ケニア | NO ノールウェー | |
| CZ チェッコ | KG キルギスタン | NZ ニュー・ジージーランド | |
| DE ドイツ | KP 北朝鮮 | PL ポーランド | |
| DK デンマーク | KR 韓国 | PT ポルトガル | |
| | | RO ルーマニア | |

明細書

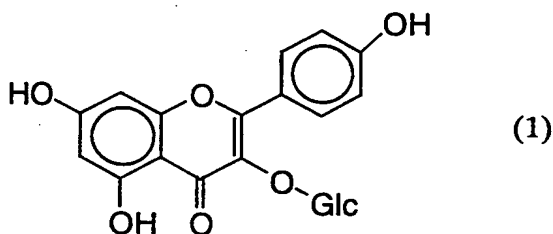
I 型アレルギー予防乃至治療用組成物

技術分野

本発明は、ケンフェロール-3-グルコシドを含有する I 型アレルギー予防乃至治療用組成物に関するものであり、より具体的には、I 型アレルギー予防用食品組成物、I 型アレルギー予防乃至治療用医薬組成物及び I 型アレルギー予防乃至治療用皮膚外用剤に関する。

背景技術

近年、植物に含有される種々の物質に抗アレルギー作用があることが報告されている。例えばフラボノイドの一種であるケンフェロールに関しては I 型アレルギーの抑制効果が報告されている。しかし、その効果は十分ではない。一方、ケンフェロールの配糖体の 1 つであり、一般式(1)



で表されるケンフェロール-3-グルコシド（以下、「アストラガリン」という場合がある）の I 型アレルギー抑制効果は確認されていない。

発明の開示

本発明は、優れた I 型アレルギー抑制効果を有する化合物を有効成分として含有し、I 型アレルギーの予防乃至治療効果を有する食品組成物、医薬組成物及び皮膚外用剤を提供することを目的とする。

本発明者は、ケンフェロール-3-グルコシド（アストラガリン）が、I 型アレルギーのスクリーニングにおいて、マウス受身皮膚アナフィラキシー抑制作用に非常に優れていることを見出し本発明を完成した。

本発明者は、アストラガリンがアトピー性皮膚炎のスクリーニングにおいてアトピー性皮膚炎の抑制作用及び血清 IgE 値上昇抑制作用を有すること；アストラガリンが花粉症の症状を抑制することを見出した。

即ち、本発明は、下記の各項に示す発明を提供するものである。

- 5 項 1. ケンフェロールー 3-グルコシドを有効成分として含有する I 型アレルギー及び I 型アレルギーが関与する疾患の予防乃至治療用組成物。
- 項 2. I 型アレルギー及び I 型アレルギーが関与する疾患の予防用食品組成物である項 1 に記載の組成物。
- 項 3. I 型アレルギー及び I 型アレルギーが関与する疾患の予防乃至治療用医薬組成物である項 1 に記載の組成物。
- 10 項 4. I 型アレルギー及び I 型アレルギーが関与する疾患の予防乃至治療用皮膚外用剤である項 1 に記載の組成物。
- 項 5. I 型アレルギーが関与する疾患が、アトピー性疾患である項 1 に記載の組成物。
- 15 項 6. I 型アレルギーが関与する疾患が、花粉症である項 1 に記載の組成物。
- 項 7. ケンフェロールー 3-グルコシドの有効量を摂取又は投与する I 型アレルギー及び I 型アレルギーが関与する疾患の予防乃至治療方法。
- 項 8. I 型アレルギーが関与する疾患が、アトピー性疾患である項 7 に記載の方法。
- 20 項 9. I 型アレルギーが関与する疾患が、花粉症である項 7 に記載の方法。

図面の簡単な説明

図 1 は、ケンフェロールー 3-グルコシド（アストラガリン）のマウス受身アナフィラキシー（PCA）抑制効果を示す（実験例 1）。

- 25 図 2 は、アストラガリンのヒスタミン遊離抑制効果を示す（実験例 2）。

図 3 は、アストラガリンの NC/Nga マウスにおける皮膚症状の経時的変化を示す（実験例 3）。

図 4 は、アストラガリンの NC/Nga マウスにおける血清 IgE 値の経時的変化を示す（実験例 4）。

発明の詳細な説明

ケンフェロール-3-グルコシドを含有する本発明のⅠ型アレルギー予防乃至治療用組成物は、食品、医薬又は皮膚外用剤として用いることができる。

5

1. 食品組成物

本発明の食品組成物は、Ⅰ型アレルギー及びⅠ型アレルギーが関与するアレルギー性疾患の予防に用いることができる。

Ⅰ型アレルギーが関与するアレルギー性疾患としては、例えば、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、アレルギー性鼻炎等のアトピー性疾患（単に“アトピー”という場合もある）、アレルギー性接触皮膚炎、花粉症、蕁麻疹等が挙げられる。これらの中でも、本発明食品組成物は、花粉症及びアトピー性疾患（特にアトピー性皮膚炎）の予防用の食品として好ましく使用できる。

アストラガリンは血清 IgE 値の上昇を抑制する作用も有しているので、本発明の食品組成物は、血清 IgE 値上昇抑制のためにも用いることができる。

本発明の血清 IgE 値抑制食品は、血清 IgE 値の上昇を伴う疾患であれば特に限定されず、いずれの疾患にも適用できる。血清 IgE 値の上昇を伴う疾患としては、例えば、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、食物アレルギー、花粉症、蕁麻疹等が挙げられる。

本発明食品組成物に含有されるケンフェロール-3-グルコシド（アストラガリン）は、公知の方法により合成することができる。また、アストラガリンは種々の植物中に含有されている成分であるので、植物由来のものであってもよい。植物由来の場合は、アストラガリンを精製してもよく、アストラガリンとして抽出物を用いてもよい。

アストラガリンを多く含む植物としては、柿の葉、アマチャヅル、ギムネマ、グアバ、クコ、クマザサ、ジャスミン、スギナ、ドクダミ、ハトムギ、ビワの葉、煎茶、甜茶等が好ましく例示される。アストラガリンを多く含む植物としては、さらに以下の学名のものが例示される。

Securigera securidacea(L.) Deg. et Dorfl.(Fabaceae) seed, *Vahlia capensis*,

- Moroheiya Vietnamese Corchorus olitorius L. (Tiliaceae) (モロヘイヤ),
Alsophila spinulosa (Hook) Tryon., Camellia sinensis O. Kuntze (トウチャク
ツバキ科>), Ochradenus baccatus., Milkvetch root (Radix Astragali),
Glycyrrhiza uralensis Ficsch(Leguminosae) (ウラルカンゾウ), zhongfeng
5 naomai tong oral liquid, Mussaenda arcuata Lam. ex Poirret (コンロンカ<ア
カネ科>), Eupatorium cannabinum L. (アサバヒヨドリ<キク科>),
persimmon Dispyros kaki (カキ<カキノキ>), Wikstroemia indica (リョウカ
オウ<ジンチョウゲ科>), Dianthus barbatus cv. ("China
Doll",Caryophyllaceae) (ナデシコ), Anodendron affine Durce. (サカキカズラ),
10 Coronilla varia L. (タマザキフジ), Magnolia fargesii (モクレン), Ailanthus
altissima (ニワウルシ), Aralia continentalis kitagawa (Araliacene) (ウド),
Tribulus terrestris Linn (シツリ<ハマビシ科>), Ochna obtusata(Ochnaceae),
Hedera helix L. (Araliaceae) (セイヨウキヅタ<ウコギ科>), Impatiens
balsamina L. (ホウセンカ<ツリフネソウ科>), Circaea lutetiana ssp.
15 Canadensis (ウシタキソウ<ヤナギゴケ科>), Herniaria mauritanica
Murbeck(<ナデシコ科>), Glycyrrhiza globra (ナンキンカンゾウ), Glycyrrhiza
echinata, Glycyrrhiza pallidiflora (イヌカンゾウ<マメ科>), Glycyrrhiza
foetida, Aconitum pseudolaeve var. erectum (ソウウズ), saffron (Crocus
sativus) (サフラン), Cucurbita pepo L. (テッポウウリ<ウリ科>), Pulmonaria
20 officinalis (ヤクヨウヒメムラサキ<ムラサキ科>), Potentilla anserina L.
(Rosaceae) (ヨウシュツルキンバイ<バラ科>), Phyllanthus emblica (ユカン<
トウダイグサ科>), Querucus pedunculata (カシ<ブナ科>), Rumex cyprius
(ナガバギシギシ<タデ科>), Terminalia bellerica, Terminalia chebula (カシ<
シクシン科>), Terminalia horrida, Corchorus olitorius L. (ツナソ<シナノキ
25 科>), Polygonum aviculare (ミチヤナギ<タデ科>), Kummerowia striata (ヤ
ハズソウ<マメ科>), Morus alba L. (ヤマグワ), Agrimonia eupatoria (キンミ
ズヒキ<バラ科>), drosera rotundifolia L. (Droseraceae) (モウセンゴケ<モウ
センゴケ科>), Lysimachiae herba, Lysimachia chiristinae var. typica (カロオ
ウ<サクラソウ科>), Scolymus hispanicus (キバナアザミ)。

また、以下の学名の植物も挙げられる。

- Euonymus species (ニシキギ<ニシキギ科>), Morus insignis (クワ<クワ科>),
Pyrrosia lingua (セキイ<ウラボシ科>), Apocynum venetum L. (ラフマ<キョ
ウチクトウ科>), Poacynum hendersonii(Hook f.) woodson, Hedyosmum
5 bonplandianum, H.B.K. (Chloranthaceae), Carthamus tinctorius (ベニバナ<
キク科>), Orostachys japonicus (ガシヨウ<ベンケイソウ科>), Eucommia
ulmoides (トチュウ<トチュウ科>), Polyganum cognatum (サブンリョウ<タ
デ科>), Erythroxylon myrsinites, Mussaenda arcuata (ギョクヨウキンカ<ア
カネ科>), Escallonia illinita Presl., Helichrysum italicum G. Don (compositae),
10 Artemisia annua L. (クソニンジン<キク科>), Astragalus aitosensis (チダケサ
シ<ユキノシタ科>), Eupatorium guayanum, Helichrysum species, Diplazium
nipponieum TAGAWA (シケシダ<ウラボシ科>), Festuca Argentina, Athaea
officinalis, Tinospora malabarica Miers (ショウライトウ<ツヅラフジ科>),
Coronilla varia L., Chinese tallow tree (Sapium sebiferum) (ナンキンハゼ<ト
15 ウダイグサ科>), fern Lygodium flexuosum (ナガハカニクサ<カニクサ科>),
Asanthus, Helichrysum graveolens, Arabidopsis thaliana (L.) Heynh. (シロイ
ヌナズナ), Cleome droserifolia (ビャクカサイ<フウチョウソウ科>),
Helichrysum sanguineum, Helichrysum noeanum Boiss. (Asteraceae),
Epilobium fleischeri, Epilobium adenocaulon, Epilobium palustre (ホソバア
20 カバナ<アカバナ科>), Aстранtia major L. (トウナンカ<ウリ科>),
Hirschfeldia incana., Digitalis lanata (ゴマソウ<ゴマノハグサ科>), Quercus
ilex L. (カシ<ブナ科>), Smyrniun perfoliatum (スミルニウム・ペルフォリア・
トオム<セリ科>), Smyrniun creticum, Smyrniun rotundifolium, Ascarina
lucida, Helichrysum armenium, Maclura pomifera fruit (ハマグワ<クワ科>),
25 Castanea sativa Mill (ボウリツ<ブナ科>), Tussilago farfara L. (カントウ<キ
ク科>), Anchusa officinalis L. (アルカネット<ムラサキ科>), Cyathea
contaminans Copel (ヘゴ<ヘゴ科>), Solidago virgaurea L. var. leiocarpa
(Benth.)A. (コガネギク<キク科>), Helichrysum Plicatum DC. ssp.
polyphyllum (Ledeb.)Davis-Kupicha, Choisya ternata Kunth, Pteridium

aquilinum var. Latiusculum IV. (シダレヤナギ<ヤナギ科>), Isopyrum thalictroides L. II. ジュウロクジンジカ<キンポウゲ科>。

上記した以外にも、下記の学名の植物にもアストラガリンが含まれる。

- Cassia obtusifolia L. (チンネベリセンナ<マメ科>), Helichrysum plicatum DC,
- 5 Convallaria maialis (スズラン<ユリ科>), Falcaria vulgaris Bernh. (Umbelliferae), Umckaloabo, Clitoria ternatea L. (チョウマメ), Larix needles. (コウサン<マメ科>), Helichrysum orientale(L.)Gaertner, Ageratum mexicanum Sims. (Compositae) (カッコウアザミ<キク科>), Ribes nigrum (サンショウベイ<ユキノシタ科>), Mangifera indica, Synadenium carinatum,
- 10 Papaver radicatum (ケシ<ケシ科>), Loropetalum Chinense. (トキワマンサク<マンサク科>), Scot pine (Pinus sylvestris L.)(マツノキ), Cuscuta australis R. Br. (マメダオシ<ヒルガオ科>), Allium victorialis L. (ギョウジャニンニク<ユリ科>), Sapium japonicum (Euphorbiaceae) (ハマネナシカズラ<ヒルガオ科>), Euphorbia pekinensis. (タカトウダイ<トウダイグサ科>), Viburnum
- 15 awabuki (ガマズミ<スイカズラ科>), Ilex centrochinensis. (ヒイラギモチ<モチノキ科>), Polygonum aviculare. (ニワヤナギ<タデ科>), Atractylodes lancea DC.(Composieae)(ホソバオケラ<キク科>), carthami flos., Lonicera japonica. (スイカズラ<スイカズラ科>), Glycyrrhiza uralensis Fisch. (カンゾウ<マメ科>), Althaea officinalis var. russalka. (タチアオイ<アオイ科>),
- 20 Alhagi persarum Boiss. and Buhse. (ラクダシ<マメ科>), Quercus-ilex(クヌギ<ブナ科>), Mulberry leaves (クワノハ), Hippophae-phamnoides (シャキョク<グミ科>), Astragalus membranaceous Bge. var. mogholicus (Bge.)Hsiao (キバナオオギ<マメ科>), Fengrutong granule, Cirsium setosum (アレチアザミ<キク科>), Analphalis contorta Hooker (ヤハズハハコ<キク科>),
- 25 beggarticks(Bidens parviflora) (ホソバセンダングサ<キク科>), tormentil (トウメンテイル<バラ科>), Apocynum hendersonii Hook. F. (ラフマ<キョウチクトウ科>), Astragalus dipelta (ハクヨウキョクトウ<マメ科>), Gliricidia sepium, Cyclachaena xanthifolia, Helichrysum noeantum Boiss.(Asteraceae), Persica vulgaris (モモ), Rhododendron micranthum Turcz (ショウカトケン<

- ツツジ科>), *Viburnum urceolatum* (コケカンジョウ<スイカズラ科>), *Salix caprea* (ゴソウリュウ), *Salix alba* (シャリュウ<ヤナギ科>), *Orobus vernus*, *Lepidium draba* (マメグンバイナズナ<アブラナ科>), *Lepidium ruderae*, *Onobrychis pulchella* (イガマメ<マメ科>), *Onobrychis tanaitica*, *Onobrychis arenaria*, *Asclepias incarnata* (トウワタ<カガイモ科>), *Orchis sambucina* (リュウトウラン<ラン科>), *Astragalus ammodendron* (オウギ<マメ科>), *Syringa vulgaris leaves* (ボウバチヨウコウ<モクセイ科>), *Picea obovata needles* (ピケア<マツ科>), *Osmunda japonica* (ゼンマイ<オシダ科>), *Potentilla tanacerifolia* (ケンモウサイマイニンリョウサイ<バラ科>),
- 10 *Astragalus flexus*, *Aesculus indica.*, *Doronicum macrophyllum*, *Doronicum oblongifolium*, *Astragalus testiculatus*, *Pteridaceae*, *Onobrychis vassiltschenkoi*, *Fraxinus raibocarpa* (タイハクバイモ<ユリ科>), *Boehmeria tricuspidata* (コアカソ<イラクサ科>), *Boehmeria holosericea* (ナンバンカラムシ<イラクサ科>), *Komarov's oxytropis*, *Trifolium hybridum* (アカツメクサ<マメ科>),
- 15 *Trifolium ambiguum* (シロツメクサ<マメ科>), *Delphinium* (ガサンヒエンソウ<キンポウゲ科>), *Campanula hypopoleia* (ヒナギキョウ<キキョウ科>), *Homogyne*, *Pteridium aquilinum* (シダレヤナギ<ヤナギ科>), *Vaccinium myrtillus* (コケモモ<ツツジ科>), *Oxytropis lanata*, *Sempervivum ruthenicum*, *Cucurbita maxima* (セイヨウカボチャ<ウリ科>), *Anodendron affine* (サカキカズラ), *Quercus pontica* (コウザンレキ<ブナ科>), *Baccharis angustifolia* (ヒイラギギク<キク科>), *Berlandiera pumila*, *Padus avium* (ケイワミズザクラ<バラ科>), *Onobrychis kachetica*, *Onobrychis inermis*, *Sempervivum ruthenicum*, *Lupinus luteus* (キバナハウチクマメ<マメ科>), *Alcea nudiflora*, *Rhus coriaria* (ヌルデ<ウルシ科>), *Gymnadenia conopsea* (テ
- 25 ガタチドリ<ラン科>), *Spiraea media* (ヒトエノシジミバナ<バラ科>), *Adiantum capillus-veneris* (ホウライシダ<ホウライシダ科>), *Adiantum cuneatum*, *Corydalis lutea* (ジョウレツオウキン<ケシ科>), *Ononis arvensis*, *Paeonia arborea* (シャクヤク<キンポウゲ科>), *Paeonia suffruticosa* (ボタン<キンポウゲ科>), *Bauhinia purpurea* (タミヤクヨウヨウテイコウ<マメ科>),

Sorbus pendula (カシュウジュ<バラ科>), *Arnica species.* (ウサギギク<キク科>), *Nyctanthes arbor-tristis* (ヨルソケイ<クマツツラ科>).

本発明食品組成物におけるアストラガリンの配合量は、所期の効果が得られる限り特に制限されず、広い範囲から適宜選択することができるが、通常、組成物

- 5 全重量に基づいて0.00001～80%程度(“%”は“重量%”を意味する。以下同様とする)、特に0.0001～70%程度が好ましい。

本発明の食品組成物は、食品原料乃至添加剤などを含む担体にアストラガリンを混合し、当該食品形態における常法に従って調製することができる。

- 10 本発明食品組成物は、各種形態に調製することが可能である。食品の形態としては、例えば、ジュース、清涼飲料水、ティー等の液体飲料；粉末ジュース、粉末スープ等の粉末飲料；チョコレート、キャンデー、チューインガム、アイスクリーム、ゼリー、クッキー、ビスケット、コーンフレーク、チュアブルタブレット、グミ、ウエハース、煎餅等の菓子類；ドレッシング、ソース等の調味料；パン類、麺類、こんにゃく、練り製品（かまぼこ等）；ふりかけ等が挙げられる。

- 15 本発明食品組成物は、その形態に応じて、通常の食品に用いられるような食品原料乃至添加剤を選択し、配合することができる。添加剤としては、例えば、甘味剤、着色剤、抗酸化剤、ビタミン類、香料等が挙げられる。

本発明の食品組成物には、生薬、ハーブ（例えば、カモミール、ジンジャー、ローズヒップ等）等の植物そのもの又はその抽出物を配合してもよい。

- 20 本発明食品組成物は、任意の食品を調製するために使用することができる食品素材として用いることもできる。本発明食品組成物を、食品素材として用いる場合は、既に調製された食品、例えば、市販の飲料等に添加してもよい。

- 25 本発明食品組成物のI型アレルギーを予防するための摂取量については、その食品の形態、摂取者の年齢、性別その他の条件等により適宜選択されるが、通常アストラガリンの量が、1日当たり体重1kg当たり0.025～3mg程度、好ましくは0.05～1.5mg程度とするのがよく、1日に1回又は2～4回に分けて摂取することができる。

本発明食品組成物は、I型アレルギー予防作用を有するため、健康食品、機能性食品、栄養補助食品、特定保健用食品、病者用食品等として使用することがで

きる。

例えば、本発明食品は、花粉症を以前に発症した人などの花粉症を発症するおそれのある人が、予防の目的で摂取してもよい。その場合、1年を通じて摂取することができるが、花粉の飛散時期及びその数週間前から摂取することが好ましい。

本発明食品は、例えば、アトピーの経験のある人、アレルギー体質の人、乳幼児などが、アトピー予防の目的で摂取してもよい。

本発明食品組成物は、家畜の飼料乃至ペットフードとして使用することも可能である。これらは、上記食品組成物と同様に、飼料乃至ペットフードに用いられている形態であればいずれの形態であってもよく、通常飼料乃至ペットフードに含有される添加剤乃至食品素材と組み合わせて、常法に従って種々の形態に調製することができる。

また、アストラガリンの含有量、飼料乃至ペットフードの摂取量等については、本発明所期の効果を発揮できるようなものであれば特に限定はされず、その形態、家畜乃至ペットの種類等に応じて、上記した食品組成物の場合を参照して適宜選択することができる。

2. 医薬組成物

本発明の医薬組成物は、I型アレルギー及びI型アレルギーが関与するアレルギー性疾患の予防乃至治療に用いることができる。

I型アレルギーが関与するアレルギー性疾患としては、例えば、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、アレルギー性鼻炎等のアトピー性疾患（単に“アトピー”という場合もある）、アレルギー性接触皮膚炎、花粉症、蕁麻疹等が挙げられる。これら疾患の中でも、花粉症及びアトピー性疾患（特にアトピー性皮膚炎）の予防乃至治療剤として好ましく使用できる。

アストラガリンは、血清IgE値の上昇を抑制する作用も有しているので、本発明の医薬組成物は、血清IgE値上昇抑制のためにも用いることができる。

本発明の血清IgE値抑制剤は、血清IgE値の上昇を伴う疾患であれば特に限定されず、いずれの疾患にも適用できる。血清IgE値の上昇を伴う疾患としては、

例えば、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、食物アレルギー、花粉症、蕁麻疹等が挙げられる。

本発明医薬組成物に含有されるアストラガリンは、合成されたものであってもよく、アストラガリンを含有する植物由来のものであってもよい。

- 5 本発明医薬組成物は、アストラガリンを必須含有成分として、これを適当な製剤学的に許容される担体と共に用いて、一般的な医薬製剤の形態として実用される。

上記医薬製剤の投与単位形態としては、各種の形態が治療目的に応じて選択でき、その代表的なものとしては、錠剤、丸剤、顆粒剤、カプセル剤、トローチ剤
10 等の固形製剤；内用散剤、外用散剤等の粉体制剤；液剤、懸濁剤、乳剤、注射剤（液剤、懸濁剤等）、シロップ剤、ローション剤、エアゾール剤、点眼剤等の液状製剤；軟膏剤等のクリーム状の製剤；パップ剤等が挙げられる。

本発明予防乃至治療剤に利用される上記製剤学的に許容される担体としては、製剤の使用形態に応じて通常使用される、結合剤、崩壊剤、界面活性剤、吸収促進剤、保湿剤、吸着剤、滑沢剤、充填剤、増量剤、付湿剤等の希釈剤又は賦形剤
15 を例示でき、これらは得られる製剤の投与単位形態に応じて適宜選択して使用される。

更に、本発明予防乃至治療剤には、必要に応じて防腐剤、甘味剤、着色剤、抗酸化剤、保存剤、香料、風味剤等や他の医薬品を含有させ、医薬製剤として調製
20 することもできる。

上記医薬製剤は、当該形態における常法に従って調製することができる。

上記医薬製剤の投与方法は特に制限がなく、その製剤形態に応じて投与され、例えば、錠剤、丸剤、顆粒剤、カプセル剤、トローチ剤、内用散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤等は経口投与され、外用散剤、ローション剤、軟膏剤、パ
25 ップ剤等は経皮投与される。注射剤は、静脈内に、或いは筋肉内、皮内、皮下又は腹腔内に投与される。エアゾール剤は点鼻薬として投与することができる。

投与方法には、液状製剤を、ガーゼのマスクに浸漬、コーティング、噴霧等した後乾燥させ、該マスクを患者が着用することにより投与する方法が含まれる。該マスクは、花粉症の予防又は治療のために着用するのが好ましく、特に花粉の

飛散時期に着用するのが好ましい。投与方法には、粉体制剤を、ゴム手袋等の内面に予め塗布し、これを患者が着用する方法も含まれる。

上記医薬剤の投与量については、その剤の形態、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等により適宜選択されるが、通常アストラガリンの量が、
5 日体重 1 kg 当たり 0.025～3mg 程度、好ましくは 0.05～1.5mg 程度とするのがよく、1日に1回又は2～4回に分けて投与することができる。

本発明の医薬組成物を花粉症の予防乃至治療のために用いる場合、例えば、花粉症の発症経験のある人に、予防のために、花粉の飛散時期及びその数週間前から投与することができる。

10

3. 皮膚外用剤

本発明の皮膚外用剤は、肌荒れ改善作用を有しており、肌荒れ改善を目的として使用することができる。

本発明の皮膚外用剤は、例えばアトピー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、
15 蕁麻疹などの I 型アレルギーが関与する皮膚疾患や、これら疾患に伴う肌荒れの予防乃至治療のために用いることができる。

本発明の皮膚外用剤に配合するアストラガリンは、合成されたものであってもよいし、アストラガリンを含有する植物由来のものであってもよい。

本発明皮膚外用剤におけるアストラガリンの配合量は、所期の効果が得られる
20 限り特に制限されず、広い範囲から適宜選択することができるが、組成物全量に基づいて 0.00001～80% 程度、特に 0.0001%～70% 程度が好ましい。

皮膚外用剤の形態としては、各種の形態が目的に応じて選択でき、具体的には、石鹸、洗顔料、シャンプーなどの洗浄剤、乳液、クリーム、乳化剤、軟膏、ローション剤、浴用剤等が挙げられる。
25

本発明皮膚外用剤は、アストラガリンを必須含有成分として、これを適当な担体と共に用いて、一般的な皮膚外用剤の形態として実用される。

本発明の皮膚外用剤に利用される担体としては、その形態に応じて通常使用される担体から適宜選択することができ、例えば、結合剤、界面活性剤、保湿剤、

充填剤、増量剤、湿潤剤等の希釈剤又は賦形剤が挙げられる。

更に、本発明の皮膚外用剤中には、必要に応じて防腐剤、着色剤、保存剤、抗酸化剤、香料等を含有させることもできる。

5 また、本発明の皮膚外用剤には、アロエ、ドクダミ、ヨモギ等の皮膚外用剤に一般的に配合されているような生薬又はハーブを配合してもよい。

本発明の皮膚外用剤は、その形態における常法に従って調製することができる。

本発明の皮膚外用剤の使用量は、本発明所期の効果を発揮できるような量であれば特に限定されず、その形態、皮膚の状態、肌荒れの程度等により、適量を、1日1回、又は2～4回程度肌に塗布するなどして適用すればよい。

10 本発明の皮膚外用剤は、肌が荒れたとき以外にも、敏感肌の人など肌が荒れやすい人が、肌荒れ予防のために使用してもよい。

発明を実施するための最良の形態

本発明を実験例及び処方例により説明するが、本発明の範囲は、これらのみに
15 限定されるものでない。

下記の実験例1で用いた実験系はI型アレルギーのスクリーニングとして代表的なものであり、これによりアストラガリンのI型アレルギー抑制作用を試験した。

実験例1：マウス受身皮膚アナフィラキシー（PCA）抑制効果

20 5週齢のddY系雄性マウス10匹を日本エスエルシー（株）より購入し、室温23±3℃、湿度55±15%、明暗サイクル12時間（明期7:00～19:00）の条件下飼育した。マウスは1ケージ5匹飼いとし、標準餌（ラボMRストック、日本農産工業（株））で7日間予備飼育後、1群5匹として試験に供した。アストラガリンは蒸留水にて0.025%（w/v）に調製し、金属製胃ゾンデを用いて強制経口投与
25 し（1.25mg/5ml/kg）（アストラガリン投与群）、コントロール群には蒸留水を強制経口投与（5ml/kg）した。投与1時間後に右側耳介にAnti-DNPマウスIgE抗体（10μg/ml）を、左側耳介に生理食塩水を各々20μlずつ皮内注射した。皮内注射24時間後にDNP-BSA（1mg/ml）100μlを尾静脈注射し、その15分後に両側耳介厚をチックネスゲージ（thickness gauge）（（株）尾崎製作所）で3回

測定した。下記数式 1 により耳介浮腫率を求め、下記数式 2 より耳介浮腫抑制率を求めた。測定値は平均値と標準偏差で表した。

$$\text{耳介浮腫率(\%)} = \frac{\text{右側耳介の厚さ} - \text{左側耳介の厚さ}}{\text{左側耳介の厚さ}} \times 100 \quad (\text{数式 1})$$

$$\text{耳介浮腫抑制率(\%)} = 100 - \frac{\text{アストラガリン投与群の平均浮腫率}}{\text{コントロール群の平均浮腫率}} \times 100 \quad (\text{数式 2})$$

15

蒸留水を投与したコントロール群では、左側耳介厚が $0.270 \pm 0.017\text{mm}$ であるのに対し、右側耳介厚が $0.343 \pm 0.040\text{mm}$ まで肥厚し、耳介浮腫率は $27.2 \pm 12.5\%$ であった。一方、アストラガリン投与群では、左側耳介厚が $0.242 \pm 0.013\text{mm}$ であるのに対し、右側耳介厚が $0.286 \pm 0.017\text{mm}$ まで肥厚し、耳介浮腫率は $18.2 \pm 5.0\%$ であった（図 1 参照）。アストラガリン投与群はコントロール群に比べ耳介浮腫を抑制しており、耳介浮腫抑制率は 33% であった。

20

実験例 1 により、アストラガリンに I 型アレルギーを抑制する作用があることが確認された。

25

I 型アレルギー反応では感作された肥満細胞又は好塩基球からヒスタミン等の化学伝達物質の遊離を伴う。そこで本発明者は、実験例 1 でアストラガリンの I 型アレルギーの抑制作用を確認した後、アストラガリンのヒスタミン遊離抑制効果の有無を確認するために下記の試験を行った。

30

実験例 2：ヒト全血を用いたヒスタミン遊離抑制試験

ヒト全血は健常なボランティアより採血し、ヘパリンを加えて調製した。ヘパ

リンを加えた全血 1 重量部に対し、ヒスタミン遊離緩衝液 (IMMUNOTECH) を 6 重量部の割合で調製した血液 200 μ l と、ヒスタミン遊離緩衝液で調製したアストラガリン (33 μ M)、ケンフェロール (33 μ M) 又はエピネフリン (1638 μ M 又は 4917 μ M) 100 μ l を、1.5ml エッペンドルフチューブにとり、氷冷下 30 分放置した (最終濃度: アストラガリン 11 μ M、ケンフェロール 11 μ M、エピネフリン 546 μ M 又は 1639 μ M)。

その後、遠心分離を行い (3000rpm、5 分、4 $^{\circ}$ C)、上清除去した細胞にヒスタミン遊離緩衝液 300 μ l を再度混合した。混合液に 1 mg/ml の CRA-1 (抗ヒト Fc ϵ RI receptor 抗体、コスモバイオ(株)) 4.5 μ l を添加後 (最終濃度 15 μ g/ml)、37 $^{\circ}$ C にて 30 分間インキュベートした。遠心 (3000rpm、10 分、4 $^{\circ}$ C) 後の上清に含まれるヒスタミンの量を、ヒスタミン EIA キット (IMMUNOTECH) で測定した。下記数式 3 を用いて、検量線から算出したヒスタミン量からヒスタミン遊離抑制率 (%) を求めた。測定は N = 3 で行い、平均値と標準偏差で表した。

$$\text{ヒスタミン遊離抑制率(\%)} = 100 - \frac{A - B}{C - B} \times 100 \quad (\text{数式 3})$$

A: アストラガリン/ケンフェロール/エピネフリンを加えた細胞から遊離するヒスタミン量 (n mole)

B: 無処置細胞から遊離するヒスタミン量 (n mole)

C: CRA-1 のみを加えた細胞から遊離するヒスタミン量 (n mole)

図 2 にアストラガリン、ケンフェロール及びエピネフリンのヒスタミン遊離抑制結果を示した。アストラガリン (11 μ M) のヒスタミン遊離抑制率は 50 \pm 7%、ケンフェロール (11 μ M) のヒスタミン遊離抑制率は 31 \pm 9%、医薬品であるエピネフリンのヒスタミン遊離抑制率は 546 μ M で 31 \pm 3% 及び 1639 μ M で 55 \pm 4% であった。アストラガリン (ケンフェロール-3-グルコシド) はケンフェロールよりも有意にヒスタミンの遊離を抑制し、約 150 倍濃度のエピネフリンと同程度のヒスタミン遊離抑制活性を有していた。

実験例 3 : NC/NG a マウスを用いた摂食試験

NC/NG a マウスは、コンベンショナルグレードの動物であって、アトピー性皮膚炎を自然発症するアトピー性皮膚炎モデルマウスである。また、アトピーの発症に伴い、血清 IgE 値が上昇する。

- 5 4 週齢の NC/NG a 系雄性マウス 10 匹を日本エスエルシー(株)より購入し、室温 $23 \pm 3^\circ\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 15\%$ 、明暗サイクル 12 時間（明期 7:00～19:00）の条件下に飼育した。マウスは 1 ケージ 5 匹飼いとし、標準餌（ラボ MR ストック、日本農産工業（株））で 7 日間予備飼育後、コントロール群と、アストラガリン投与群（1 群 5 匹）に分け、以下の飼料を自由摂取させた。
- 10 コントロール群：MF 粉末（オリエンタル酵母（株））に α コーンスターチ（0.0007%、オリエンタル酵母（株））を添加してミキサーで混合した飼料
アストラガリン投与群：アストラガリン（0.0007%）を添加し、ミキサーで混合した飼料

- 15 NC/NG a マウスがアトピー性皮膚炎を発症しているか否かは、試験開始時（5 週齢）及び試験終了時（13 週齢）とその間の 1 週間毎に肉眼で観察し、以下の基準に従って判定した。

皮膚症状がない：0

軽度の炎症又は傷：1

中程度の炎症、傷又は出血：2

- 20 強度の炎症、傷又は出血：3

- 判定は、各部位（頭部、肩、背）ごとに行い、その中で最も大きい値を“最大スコア”とした。結果を、各群の平均値として図 3 に示す。コントロール群では、7 週齢より発症し始め、8 週齢で 5 匹中 3 匹が発症し、試験終了時（13 週齢）
25 において、5 匹中 4 匹が発症した。一方、アストラガリン投与群は、試験終了時（13 週齢）まで 1 匹も発症しなかった。

血清 IgE 値は、試験開始時及び試験終了時とその間の 2 週間毎に眼窩採血し、マウス IgE 測定キット「ヤマサ」EIA（Lot.702）を用いて測定した。血清 IgE 値の測定値は、平均値と標準偏差で表した。各群間の有意差検定は t-検

定を行い、5%以下の危険率を有意とした。結果を図4に示す。

両群とも7週齢より血清IgE値が徐々に上昇し始めたが、試験終了時(13週齢)の血清IgE値は、コントロール群で6,018 ng/ml、アストラガリン投与群で1,225 ng/mlと有意な血清IgE値上昇抑制作用を示した。

- 5 アストラガリンを投与することにより、アトピー性皮膚炎の発症率及び血清IgE値の抑制が認められた。

実験例4：RT-PCRによるIL-4 mRNAの発現

- 10 ヒト好塩基球株化細胞(KU812)を、10%牛胎児血清(56℃、30分処理)を含むRPMI1640培地(ギブコ)にて37℃、5%CO₂下で培養した。KU812細胞(5×10⁵ cells/ml)を、アストラガリン(0、1.1、3.3、11 μM)及びA23187イオノフォア(1 μM)で3時間刺激した。洗浄後、総RNAをRNAzol(Biotex, USA)により採取した。採取した総RNAのうち、500 ngをRT mixture (Rerkin Elmer Cetus, USA)で混合し、99℃で5分間、37℃で60分間インキュベートした。
- 15 各RT産物が得られた後、PCR増幅をIL-4特異的プライマーとβアクチン特異的プライマーを用いて行った。生成物を2%アガロースゲルで泳動後、エチジウムブロマイドで染色して、発現量を評価した。その結果、アストラガリンの投与により、好塩基球細胞のIL-4発現が抑制されたことが認められた。特に、濃度が3.3 μM及び11 μMの場合に、顕著な効果が認められた。
- 20 IL-4は、IgE産生に関与するTh2サイトカインの1種である。従って、IL-4の発現を抑制する効果が認められたことから、アストラガリンがIgE値上昇抑制に関与していることがわかる。

実験例5

- 25 花粉症を発症したことのあるボランティア13名に、アストラガリン 240 μg(柿の葉抽出物濃色液(1ml)として)を、朝夕2回、適量(50~200 ml)の水又はお湯に溶かし、花粉飛散開始日の14日前より毎日飲用してもらった。花粉飛散開始日から14日経過後に飲用を止めた。

飲用中止前7日間を“飲用時”、飲用を止めた後7日間を“飲用終了後”とし、

くしゃみ、鼻水、鼻つまり及び生活支障度について点数をつけて評価した。

- くしゃみについては、1回につき1点とした。鼻水については、鼻を1回かんだときを1点とした。鼻つまりについては、鼻が詰まり全く息ができないときを3点、鼻がつまり息がしにくいときを2点、少し鼻がつまる時を1点、鼻がつまらないときを0点とした。日常生活の支障度については、仕事が手につかないときを3点、仕事に支障があるときを2点、仕事にあまり支障がないときを1点、仕事に支障がないときを0点とし、1日毎に点数をつけた。

飲用時（7日間）の合計点数及び飲用終了後（7日間）の合計点数を、13人の平均値として下記表1に示す。

10

表1

| | くしゃみ | 鼻水 | 鼻つまり | 生活支障度 |
|-------|---------|---------|---------|---------|
| 飲用時 | 23 ± 21 | 21 ± 26 | 3 ± 3 | 1 ± 2 |
| 飲用終了後 | 68 ± 79 | 62 ± 83 | 13 ± 11 | 10 ± 10 |
| p 値 | 0.001 | 0.003 | 0.003 | 0.005 |

- 飲用終了後は、飲用時と比べていずれの症状についても点数が増加した。これらの結果から、アストラガリンを摂取することによって花粉症の諸症状が緩和することが期待できる。

ボランティアには、飲用開始時に肌が荒れている者が2人含まれていたが、アストラガリンを飲用しているうちに肌荒れが改善された。化粧品としてアストラガリンを肌に塗布した場合にも、肌荒れの改善が期待される。

- 20 以下に処方例を示す。これらは、その形態における常法に従って製造できる。

処方例1：チュアブル錠 (mg)

- | | |
|--------------|-----|
| アストラガリン | 5 |
| キシリトール | 300 |
| アスパルテーム | 4 |
| ステアリン酸マグネシウム | 10 |
| 香料 | 1 |

処方例 2 : チューインガム

(g)

| | | |
|---|---------|---------|
| | ガムベース | 2 0 |
| | 粉糖 | 6 0 . 5 |
| 5 | 水飴 | 1 8 |
| | 香料 | 1 |
| | アストラガリン | 0 . 5 |
| | 全量 | 1 0 0 |

10

処方例 3 : アイスクリーム

(g)

| | | |
|----|---------|---------|
| | 濃縮乳 | 3 0 |
| | 生クリーム | 3 0 |
| | 砂糖 | 1 8 |
| 15 | 乳化剤 | 0 . 3 |
| | 安定剤 | 0 . 5 |
| | 香料 | 0 . 3 |
| | 卵抽出物 | 1 |
| | アストラガリン | 0 . 5 |
| 20 | 水 | 1 9 . 4 |
| | 全量 | 1 0 0 |

処方例 4 : チョコレート

(g)

| | | |
|----|--------|---------|
| 25 | カカオマス | 2 2 |
| | 全脂粉乳 | 1 0 |
| | カカオバター | 1 9 . 9 |
| | ラクトース | 5 |
| | 砂糖 | 4 0 |

| | |
|---------|-------|
| 香料 | 0. 1 |
| 卵抽出物 | 1 |
| アストラガリン | 2 |
| <hr/> | |
| 全量 | 1 0 0 |

請 求 の 範 囲

1. ケンフェロール-3-グルコシドを有効成分として含有する I 型アレルギー及び I 型アレルギーが関与する疾患の予防乃至治療用組成物。
2. I 型アレルギー及び I 型アレルギーが関与する疾患の予防用食品組成物である請求項 1 に記載の組成物。
3. I 型アレルギー及び I 型アレルギーが関与する疾患の予防乃至治療用医薬組成物である請求項 1 に記載の組成物。
4. I 型アレルギー及び I 型アレルギーが関与する疾患の予防乃至治療用皮膚外用剤である請求項 1 に記載の組成物。
5. I 型アレルギーが関与する疾患が、アトピー性疾患である請求項 1 に記載の組成物。
6. I 型アレルギーが関与する疾患が、花粉症である請求項 1 に記載の組成物。
7. ケンフェロール-3-グルコシドの有効量を摂取又は投与する I 型アレルギー及び I 型アレルギーが関与する疾患の予防乃至治療方法。
8. I 型アレルギーが関与する疾患が、アトピー性疾患である請求項 7 に記載の方法。
9. I 型アレルギーが関与する疾患が、花粉症である請求項 7 に記載の方法。

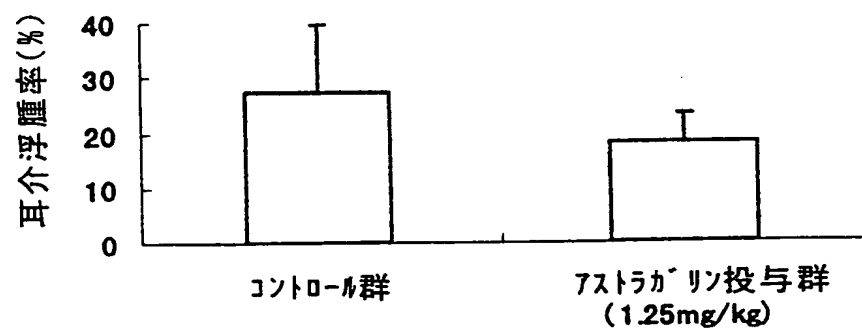


図 1

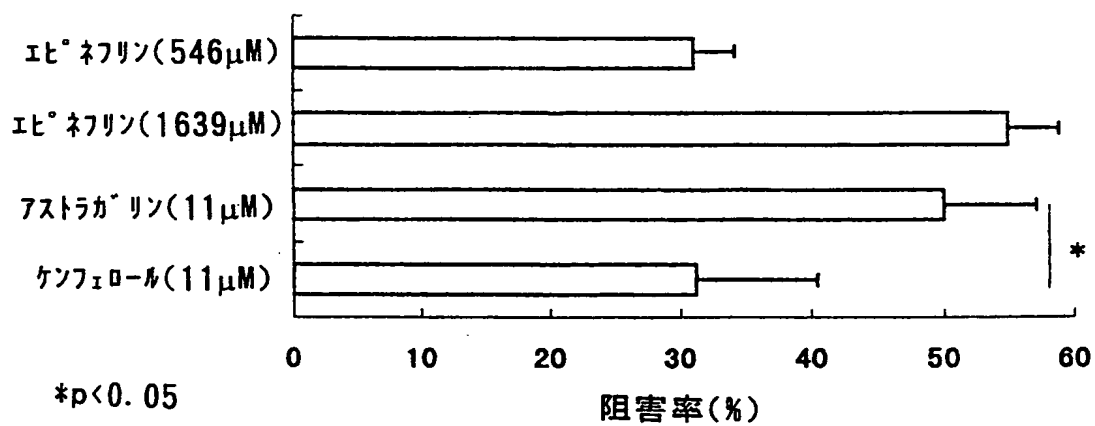


図 2

THIS PAGE BLANK (USPTO)

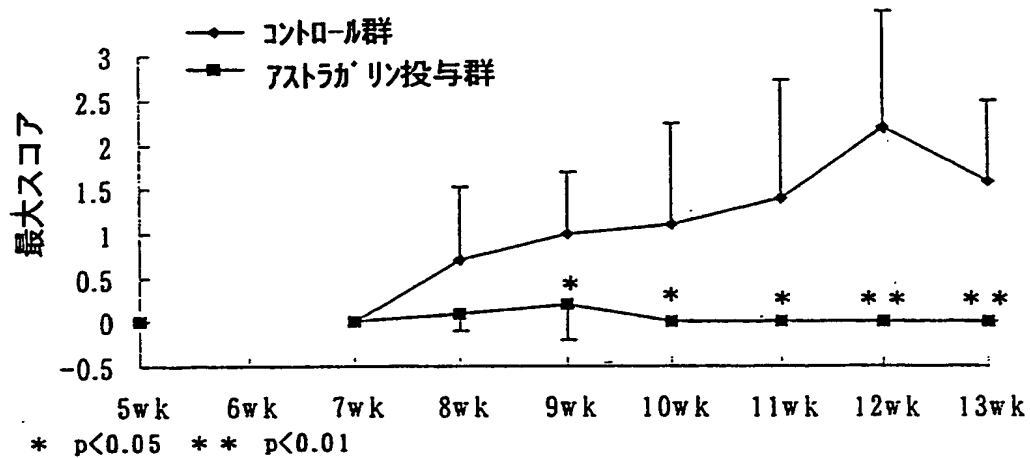


図 3

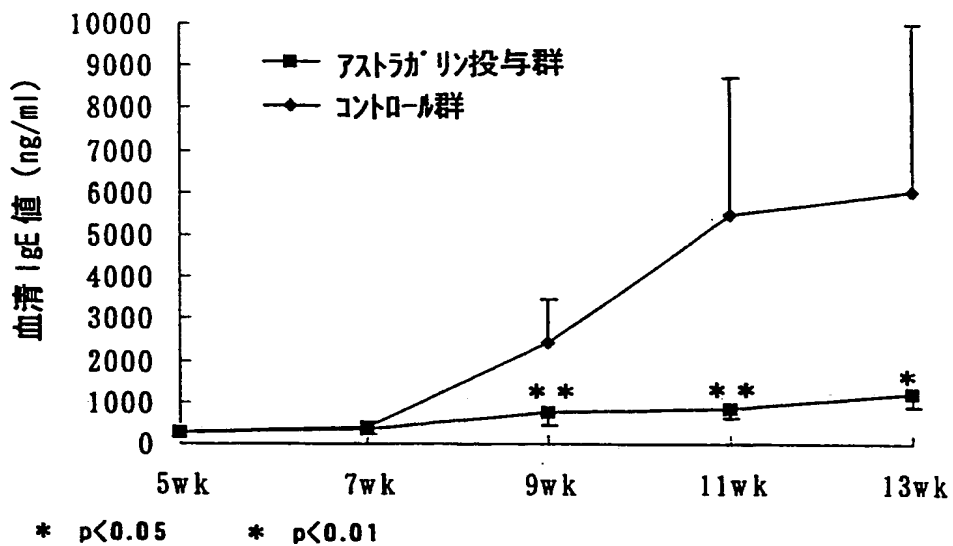


図 4

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/01801

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/7048, A23L1/30, A61P37/08 // C07H17/07

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K31/7048, A23L1/30, A61P37/08, C07H17/07

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| X | TSURUGA TOMOKO, et al., "Biologically Active Constituents of Magnolia salicifolia: Inhibitors of Induced Histamine Release from Rat Mast Cells", Chem. Pharm. Bull., Vol.39, No.12 (1991), pp.3265-3271 | 1-3, 5, 6 |
| X | FUKUMOTO HISAE, et al., "Antianaphylactic Effects of the Principal Compounds from the White Petals of Impatiens balsamina L.", PHYTOTHERAPY RESEARCH, Vol.10 (1996) pp.202-206 | 1-3, 5, 6 |
| X | ISHIGURO KYOKO, et al., "Antipruritic Effects of Flavonol and 1,4-Naphthoquinone Derivatives from Impatiens balsamina L.", PHYTOTHERAPY RESEARCH, Vol.11 (1997) pp.343-347 | 1, 3-5 |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T"

later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
27 June, 2000 (27.06.00)Date of mailing of the international search report
11 July, 2000 (11.07.00)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/01801

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 7-9
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The subject matter of claims 7-9 relates to a method for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

| | | |
|--|--|--|
| A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) | | |
| Int. Cl ⁷ A61K31/7048, A23L1/30, A61P37/08 // C07H17/07 | | |
| B. 調査を行った分野 | | |
| 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) | | |
| Int. Cl ⁷ A61K31/7048, A23L1/30, A61P37/08, C07H17/07 | | |
| 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの | | |
| 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) | | |
| CA (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN) | | |
| C. 関連すると認められる文献 | | |
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| X | TSURUGA TOMOKO, et al., "Biologically Active Constituents of <i>Magnolia salicifolia</i> : Inhibitors of Induced Histamine Release from Rat Mast Cells", Chem. Pharm. Bull., Vol. 39, No. 12 (1991) p. 3265-3271 | 1-3, 5, 6 |
| X | FUKUMOTO HISAE, et al., "Antianaphylactic Effects of the Principal Compounds from the White Petals of <i>Impatiens balsamina</i> L.", PHYTOTHERAPY RESEARCH, Vol. 10 (1996) p. 202-206 | 1-3, 5, 6 |
| <input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。 | | |
| * 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献 | | |
| 国際調査を完了した日 | 27.06.00 | 国際調査報告の発送日 |
| 国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号 | | 特許庁審査官 (権限のある職員) 中木 亜希 印 電話番号 03-3581-1101 内線 3492 |
| | | 4P 9282 |

| C (続き) . 関連すると認められる文献 | | |
|-----------------------|--|------------------|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| X | ISHIGURO KYOKO, et al., "Antipruritic Effects of Flavonol and 1,4-Naphthoquinone Derivatives from <i>Impatiens balsamina</i> L.", PHYTOTHERAPY RESEARCH, Vol. 11 (1997) p. 343-347 | 1, 3-5 |

第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)

法第 8 条第 3 項 (PCT 17 条 (2) (a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 7-9 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲 7-9 に記載された発明は、人の治療による処置方法の発明に該当する。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

第 II 欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第 1 ページの 3 の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

THIS PAGE BLANK (USPTO)